Aus der Pharmakologischen Anstalt der Universität Basel

Beeinflußbarkeit des Niesreflexes durch Antitussiva

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät

der Universität Basel

vorgelegt von

HANS BONER

von Laupersdorf

1962

Druck von Benno Schwabe & Co.

Basel

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546005_0135

Aus der Pharmakologischen Anstalt der Universität Basel

Beeinflußbarkeit des Niesreflexes durch Antitussiva

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät

der Universität Basel

vorgelegt von

HANS BONER

von Laupersdorf

1962

Druck von Benno Schwabe & Co.

Basel

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Herrn Prof. Dr. *K. Bucher*

Tag der Promotion: 6. Juli 1962

Erschienen in «Helvetica Physiologica et Pharmacologica Acta»
Vol. 20 (1962), Fasc. 3, p. 316–325

Phänomenologische Unterschiede im Ablauf von Husten- und Niesreflex sind zwar bekannt, doch fallen andererseits auch gewisse Gemeinsamkeiten auf. So sind Niesen und Husten als Schutzreflexe des Atmungsgeschehens aufzufassen. Ihre reflexogenen Zonen befinden sich im Bereich der oberen Luftwege. Der Erfolg beider Reflexe hängt von einer wesentlichen Beschleunigung der Ausatmungsluft ab; sie kommt unter anderem dadurch zustande, daß exspiratorische Vorgänge aktiviert werden [1]; dieser Befund ist besonders bei denjenigen Species eindrücklich, deren Exspiration normalerweise vorwiegend passiv verläuft. Sowohl Husten- als auch Niesafferenzen werden in der Peripherie nach den Gesetzen vagaler Atmungssteuerung modifiziert; die Stärke der Stöße steht in Beziehung zur Größe der Lungenvolumina [3, 4].

Die vorliegende Arbeit ist ein Beitrag zur pharmakodynamischen Beeinflußbarkeit des Niesreflexes im Bereiche zentraler Substrate. Als Pharmaka werden die hustenstillenden Mittel Codein und Narkotin benützt. Daraus resultiert eine weitere Möglichkeit, Niesen und Husten miteinander zu vergleichen.

Methode

An Katzen werden in gleichmäßigen zeitlichen Abständen alternierend Nies- und Hustenanfälle von etwa gleicher Stärke ausgelöst. Nach Registrierung des ersten Anfallspaares erhalten die Tiere entweder Codein oder Narkotin oder zur Kontrolle physiologische Kochsalzlösung. Es wird beurteilt, inwiefern dadurch die weiteren Anfälle beeinflußt werden.

Als Versuchstiere dienen Katzen beiderlei Geschlechts von 2–4 kg Gewicht. Mit 50–70 mg/kg Dial i.p. wird die gewünschte Narkosetiefe erreicht. Wir geben 25γ/kg Atropinsulfat s.c., um die Schleimhautsekretion der Atemwege einzuschränken. Nach Einbinden einer weiten und tiefsitzenden Trachealkanüle werden die Tiere künstlich beatmet. Danach eröffnen wir den Thorax im vierten Intercostalraum parasternal, perforieren das Mediastinum und setzen eine Pleuralkanüle luftdicht ein. Anschließend reduzieren wir den entstandenen Pneumothorax bis auf 3–6 ml Luft. Die künstliche Beatmung wird nun wieder aufgehoben.

Den Husten erzeugen wir dadurch, daß wir Seifenpulver unter reproduzierbaren Bedingungen in die Gegend der Bifurcatio tracheae blasen [6]. In Vorversuchen ermitteln wir diejenige Menge, welche einen Hustenanfall von ca. einer Minute Dauer auslöst. Nachdem der Anfall abgeklungen ist, wird sorgsam abgesaugt, um die Trachea von gröberen Rückständen zu reinigen.

Niesen wird in Anlehnung an Lit. 4 dadurch hervorgerufen, daß ein Reizstoff mit den receptiven Substraten einer der beiden Nasenöffnungen in Kontakt gebracht wird. Wir benützen dabei abwechslungsweise die linke und die rechte Öffnung. Als Reizstoff wählen wir eine wäßrige Veratrinlösung. Um einen in Dauer und Stärke mit dem Husten vergleichbaren Anfall auszulösen, sind Konzentrationen von 0,1–0,5‰ notwendig. Nachdem der Niesanfall abgeklungen ist, spülen wir die Reizlösung mit Wasser weg. Zu diesem Zweck werden vor Versuchsbeginn durch Nasengänge, Pharynx und Mundhöhle zwei dünne Polyaethylenkatheter geführt. Sie werden soweit nachgezogen, daß ihre Ausflußmündungen einige Millimeter einwärts der beiden Nasenöffnungen zu liegen kommen.

In zeitlichen Abständen von 10 Minuten werden alternierend Nies- und Hustenanfälle ausgelöst. Wir beginnen einmal mit Husten und einmal mit Niesen. Nachdem je ein Anfall erstmals registriert ist, erhalten die Tiere der Kontrollgruppe 1 ml/kg physiologische Kochsalzlösung; den Tieren der Codeingruppe injizieren wir eine erste Dosis von 1,5 mg/kg Codein, denjenigen der Narkotingruppe eine solche von 10 mg/kg Narkotin. Codein bzw. Narkotin sind in je 1 ml/kg physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Die Injektionen erfolgen in die Vena femoralis. Die Injektionsdauer beträgt einheitlich 60 Sekunden. Unmittelbar nach Registrierung des zweiten Anfallspaares applizieren wir in analoger Weise den Tieren der Kontrollgruppe wiederum 1 ml/kg physiologische Kochsalzlösung, den Tieren der Codeingruppe eine zweite Dosis von 4,6 mg/kg Codein und denjenigen der Narkotingruppe eine solche von 30 mg/kg Narkotin.

Anhand eines Beispiels soll erläutert werden, wie wir die Versuche ausgewertet haben (Abb. 1). Bekanntlich äußern sich Nies- und Hustenanfälle in einer Folge kurzdauernder Exspirationsstöße. Die dabei entwickelten positiven Druckspitzen im Pleuraraum können als Maß für die Stärke der Stöße gelten [5]. Folgende Werte werden der Kurve entnommen:

Von jedem Exspirationsstoß des Anfalls wird der maximal erreichte positive Druck[1] gemessen und gemittelt; er ist ein Maß für die *mittlere Stärke der Exspirationsstöße* des betreffenden Anfalls. Sie beträgt für das Beispiel der Abb. 1 +26 cm H_2O. Die Multiplikation dieses mittleren Druckes mit der Anzahl der Exspirationsstöße gibt ein gewisses Maß für die *Stärke des Anfalls*. Sie beträgt für den in Abb. 1 aufgezeichneten Niesanfall +1275 cm H_2O. Außerdem wird die Frequenz der Exspirationsstöße des Anfalls gemessen. Sie ist hier 68 pro Minute. Diese wird gegebenenfalls mit der normalen Atmungsfrequenz verglichen. Sie beträgt im Beispiel der Abb. 1 26 pro Minute (unmittelbar vor dem Anfall gemessen).

Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 2 und 3 als Mittelwerte von je zehn Katzen zusammengestellt. Die für den ersten Nies- bzw. Hustenanfall gemessenen Werte werden arbiträr als 100 bezeichnet; die Werte des zweiten und dritten Anfalls sind in Prozenten des ersten aufgeführt.

Abbildung 2 zeigt die Beeinflussung des Niesanfalls durch physiologische

[1] über dem Ppl in Atemruhelage.

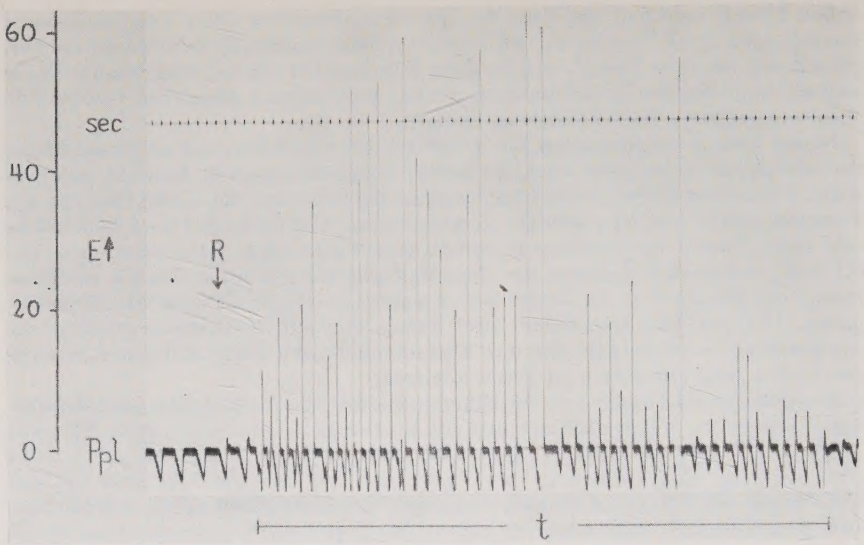

Abb. 1. Registrierungsbeispiel. (Katze Nr. 10 der Codein-Gruppe vom 21. 7. 1961, dritter Nies-Anfall). Ordinate: Druck in cm H_2O. Zeitmarkierung in Sekunden (sec); Ppl: intrapleuraler Druck; E: Exspiration; R: Beginn der Reizung; t: Dauer des Anfalls.

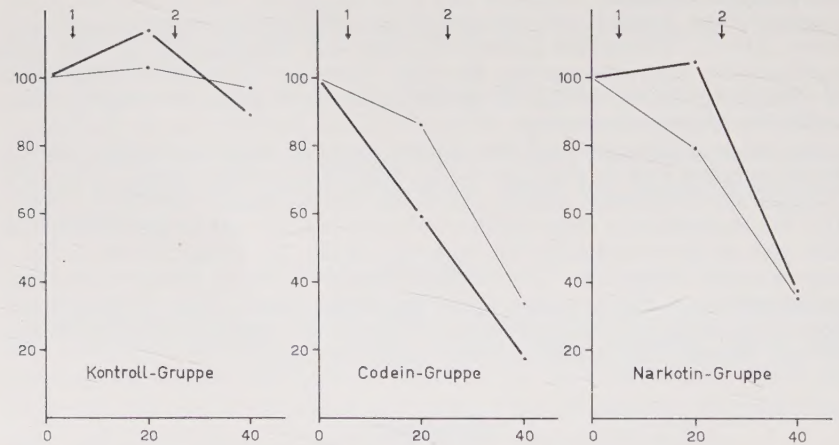

Abb.2. Beeinflussung des Niesanfalls durch physiologische Kochsalzlösung, Codein und Narkotin. Ordinaten: Mittelwerte von zehn Katzen in Prozenten. Abszissen: Zeit in Minuten. Dicke Linien: Stärke des Anfalls; dünne Linien: mittlere Stärke der Exspirationsstöße. Bei 1 und 2 erfolgen die Injektionen. – Bei 1: in der Kontroll-Gruppe: 1 ml/kg physiologische Kochsalzlösung; in der Codein-Gruppe: 0,0015 g/kg Codein; in der Narkotin-Gruppe: 0,010 g/kg Narkotin. – Bei 2: in der Kontroll-Gruppe: 1 ml/kg physiologische Kochsalzlösung; in der Codein-Gruppe: 0,0046 g/kg Codein; in der Narkotin-Gruppe: 0,030 g/kg Narkotin.

Kochsalzlösung, Codein und Narkotin. Sowohl die Stärke der Anfälle als auch die mittlere Stärke der Exspirationsstöße nehmen unter der Einwirkung der Antitussiva gegenüber den Kontrollwerten deutlich ab.

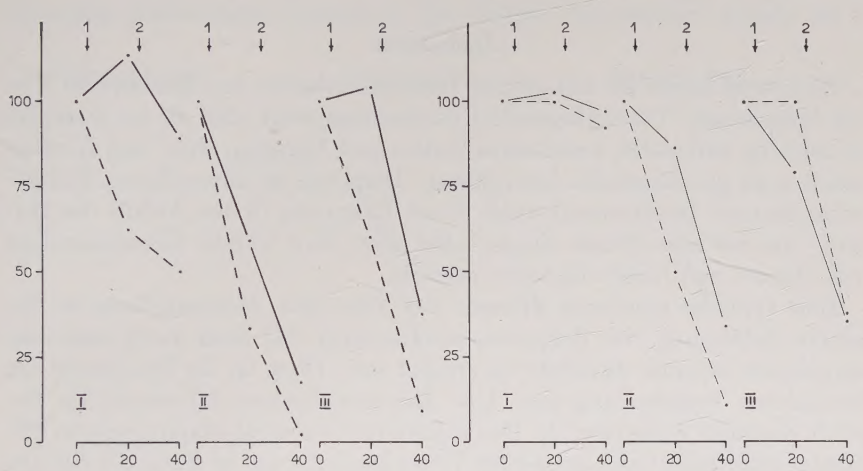

Abb. 3. Beinflussung von Stärke des Anfalls bzw. mittlerer Stärke der Exspirationsstöße beim Niesen und Husten durch physiologische Kochsalzlösung (I), Codein (II) und Narkotin (III). Ordinaten, Abszissen, 1 und 2: siehe Legende der Abb. 2. Dicke ausgezogene Linien: Stärke des Niesanfalls; dicke gestrichelte Linien: Stärke des Hustenanfalls; dünne ausgezogene Linien: mittlere Stärke der Niesstöße; dünne gestrichelte Linien: mittlere Stärke der Hustenstöße.

In Abbildung 3 werden die Mittelwerte der Nies- und Hustenanfälle einander gegenüber gestellt. Daraus sind die eben wirksamen Dosen zur Abschwächung der Stärke der Anfälle bzw. der mittleren Stärke der Exspirationsstöße ersichtlich. Sie sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1

Ungefähre Schwellenwerte zur Abschwächung zweier Größen, des Niesens und des Hustens

	Codein (g/kg i.v.)	Narkotin (g/kg i.v.)
Niesen		
Stärke des Anfalls	0,0015	0,020
mittlere Stärke der Exspirationsstöße	0,0030	0,015
Husten		
Stärke des Anfalls	0,0030	0,010
mittlere Stärke der Exspirationsstöße	0,0015	0,020

Die zur Abschwächung des Hustens bzw. Niesens erforderlichen Dosen liegen also im Mittel in derselben Größenordnung. Sie betragen für Codein ca. 0,002 g/kg i.v. und für Narkotin ca. 0,015 g/kg i.v.

Diskussion

Einleitend haben wir auf gewisse Gemeinsamkeiten von Husten und Niesen hingewiesen. Die vorliegende Untersuchung zeigt, daß die an zentralen Substraten wirkenden Antitussiva Codein und Narkotin Nies- und Hustenreflex etwa gleichermaßen beeinflussen. Demnach ist anzunehmen, daß gewisse zentrale Reaktionssubstrate dieser Pharmaka in den Ablauf des Husten- wie des Niesreflexes eingeschaltet sind. Eine weitere Gemeinsamkeit von Husten und Niesen ist somit gegeben.

Eine typische manifeste Efferenz des Nies- bzw. Hustenreflexes ist die aktive Betätigung von Exspirationsmuskulatur. Sie muß durch eine entsprechende zentrale Aktivität verursacht sein. Diese ist die Resultante der besonderen Verarbeitung nies- bzw. hustenwirksamer Afferenzen im Bereich zentraler Substrate [2]. Das resultierende zentral-exspiratorische Potential manifestiert sich in unserer Versuchsanordnung im Falle des Niesens wie des Hustens in einer Folge von Exspirationsstößen, also in Form eines Anfalls. Er wird in unserer Arbeit durch folgende Größen beschrieben: Stärke und Dauer des Anfalls; mittlere Stärke, Anzahl und Frequenz der Exspirationsstöße. Im folgenden soll diskutiert werden, inwiefern diese Größen geeignet sein dürften, pharmakodynamische Änderungen des Niesens bzw. Hustens zu erfassen.

Wir nehmen an, daß das Ausmaß des zentral-exspiratorischen Potentials unter der Einwirkung von peripheren Afferenzen festgelegt wird. Seine efferente Manifestation ist quantitativ in der *Stärke des Anfalls* erfaßbar. Dies dürfte das umfassendste Kriterium sein. Es wird denn auch von uns zur quantitativen Charakterisierung des Niesens bzw. Hustens in erster Linie herangezogen.

Wie verhält es sich mit den andern von uns registrierten Anfallsgrößen?

Die *Frequenz der Exspirationsstöße* innerhalb des Anfalls: Ein Vergleich der Frequenz der Exspirationsstöße während des Anfalls mit der normalen Atmungsfrequenz vor dem Anfall zeigt, daß bei Änderungen beide Größen etwa gleichermaßen erfaßt werden (siehe Abb. 4). Es scheint also, als ob das zentral-exspiratorische Potential teilweise über Funktionsmechanismen der normalen Atmungsrhythmik manifest würde. Damit aber dürfte die Frequenz der Exspirationsstöße kein geeignetes Kriterium zur Beurteilung einer Wirkung auf Niesen bzw. Husten sein.

Derselbe Vorbehalt müßte dann auch für alle diejenigen Anfallsgrößen gelten, welche ihrerseits irgendwie frequenzabhängig sind, also bspw. für die *mittlere Stärke der Exspirationsstöße*. Wenn wir das zentral induzierte exspira-

torische Potential als in seiner Größe festgelegt annehmen, so müßte die Stärke der einzelnen Exspirationsstöße – und damit auch die mittlere Stärke[2] der Exspirationsstöße – frequenzabhängig sein. In Abbildung 5a ist ein Kurvenausschnitt aus der vorliegenden Arbeit wiedergegeben, der das besonders eindrücklich illustriert: Die Stärke des zweiten Anfalls ist –

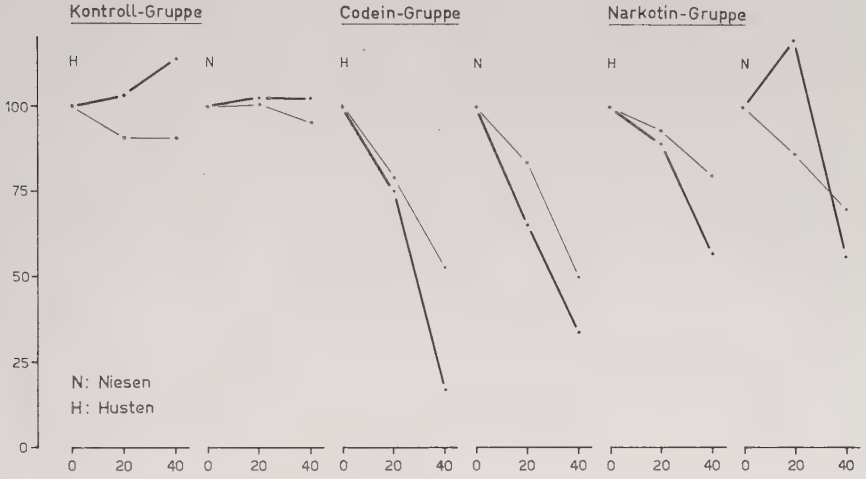

Abb. 4. Vergleich der Frequenz der Exspirationsstöße während des Anfalls und der normalen Atmungsfrequenz vor dem Anfall. Ordinate: Frequenz pro Minute in Prozenten. Abszissen: Zeit in Minuten. Dicke Linien: Frequenz der Exspirationsstöße während des Anfalls; dünne Linien: Atmungsfrequenz vor dem Anfall.

gesamthaft etwa gleich wie die des ersten; die mittlere Stärke der Exspirationsstöße dagegen nimmt vom ersten zum zweiten Anfall deutlich ab (um ca. 20%); die Tatsache, daß die Frequenz gleichzeitig um ca. 20% zunimmt, läßt diese Abnahme verständlich erscheinen.

Nun scheint aber die Angabe der mittleren Stärke der Exspirationsstöße *mit* der Angabe der Frequenz zusammen noch nicht zu genügen, um Änderungen eines Niesens oder Hustens erkennen zu können. Abbildung 5b zeigt dies an einem Beispiel: Hier nimmt der Husten vom ersten zum zweiten Anfall deutlich ab (um ca. 40%). Die mittlere Stärke der Exspirationsstöße bleibt unverändert. Also würde man eine entsprechende Zunahme der Frequenz erwarten. Doch auch die Frequenz bleibt unverändert. Es muß demnach neben dem in seinem Ausmaß definierten zentral-exspiratorischen Potential und seiner Manifestation über Mechanismen der normalen Atmungs-

[2] Wir machen dabei die zusätzliche Annahme, daß die Höhen der positiven Pleuradruckspitzen in proportionalem Verhältnis zur effektiven Arbeitsleistung der Exspirationsmuskulatur stehen.

rhythmik (Frequenz) noch mindestens ein weiterer Mechanismus angenommen werden. Dieser reguliert die Menge an Energie, welche durchschnittlich pro Zeiteinheit zur Arbeitsleistung über Frequenzmechanismen freigegeben wird. Damit wäre der zunächst unerwartete Kurvenverlauf im Beispiel der Abbildung 5b erklärbar. Die mittlere Stärke der Exspirationsstöße wäre

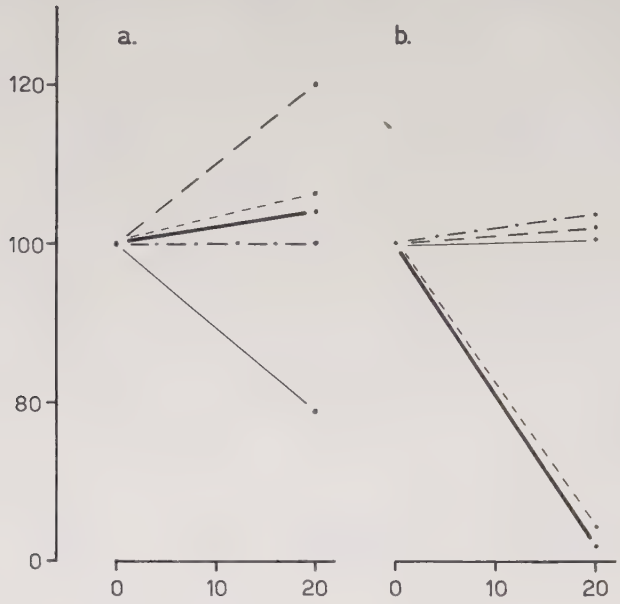

Abb. 5. Mögliche Beziehungen zwischen einigen Anfallsgrößen. Ordinate: Anfallsgrößen in Prozenten. Abszissen: Zeit in Minuten. ——— Stärke des Anfalls; ——— mittlere Stärke der Exspirationsstöße; –·–· vom zentralexspiratorischen Potential durchschnittlich freigegebene Energie pro Zeiteinheit, erfaßbar in der mittleren Arbeitsleistung pro Zeiteinheit; - - - - - Dauer des Anfalls. (Beispiel der Abb. 5a: Erste Niesanfälle der Narkotin-Gruppe; Beispiel der Abb. 5b: Erste Hustenanfälle der Kontroll-Gruppe).

danach als eine Funktion der vom zentral-exspiratorischen Potential freigegebenen Energie pro Zeiteinheit einerseits und der Frequenz der Exspirationsstöße andererseits aufzufassen. In Abbildung 5b bleibt bei unveränderter Frequenz der Exspirationsstöße diese durchschnittlich freigegebene Energie pro Zeiteinheit - bzw. ihre periphere Manifestation als mittlere Arbeitsleistung pro Zeiteinheit – etwa gleich. Daher ändert sich auch die mittlere Stärke der Exspirationsstöße kaum. Dann aber bleibt als einzige Erklärung, daß der zweite Anfall kürzer ist als der erste. Dies ist tatsächlich der Fall. Damit wäre auch die Bedeutung der *Dauer eines Anfalls* gestreift. Sie wäre – bei gegebenem zentral-exspiratorischem Potential – durch die pro Zeiteinheit durchschnittlich freigegebene Menge an Energie festgelegt.

Damit wären alle von uns gemessenen Anfallsgrößen in ihren Beziehungen zueinander und in ihrer Bedeutung für die Charakterisierung eines Niesens bzw. Hustens einigermaßen zu verstehen; sie wären von einer neuen – hypothetischen – Vorstellung her auf ihre Eignung als Kriterien überprüfbar.

Die *Stärke des Anfalls* würde demnach eine Wirkung auf Niesen bzw. Husten vorläufig am universellsten – und daher am sichersten - erfassen, da sie als einzige der registrierten Anfallsgrößen durch Mechanismen der normalen Atmungsrhythmik nicht direkt beeinflußt wird. Ihre Eignung als Kriterium ist auch dadurch gegeben, daß ihre Messung nur in geringem Maße einer Streuung unterworfen ist: Der Übergang von schwachen Exspirationsstößen am Ende eines Anfalls in die exspiratorisch vorwiegend passiv verlaufende Normalatmung ist oft fließend (andeutungsweise in Abbildung 1 zu sehen); damit kann die Zuordnung der letzten exspiratorischen Manifestationen zum Anfall gelegentlich schwierig werden. Während eine unrichtige Entscheidung das Ausmaß der Stärke eines Anfalls praktisch nicht verfälscht, kann sie bspw. bei der Errechnung der mittleren Stärke der Exspirationsstöße quantitativ ins Gewicht fallen.

Die *mittlere Stärke der Exspirationsstöße* wäre von der durchschnittlich freigegebenen Energie pro Zeiteinheit und von der Frequenz abhängig. Somit wären Veränderungen der Stärke des Anfalls nicht direkt erfaßbar (wie bspw. Abbildung 5a zeigt). Wir haben die mittlere Stärke der Exspirationsstöße trotzdem als Kriterium mitverwendet, weil damit die Wirksamkeit von Niesen und Husten als Schutzreflexe teilweise erfaßt werden dürfte.

Die *Anzahl der Exspirationsstöße* pro Anfall wird wesentlich durch Funktionsmechanismen der normalen Atmungsrhythmik beeinflußt; d. h. sie ist frequenzabhängig und eignet sich daher kaum als Kriterium. Das kann in Abbildung 6 anhand eines ausgewählten Kurvenausschnittes aus der vorliegenden Arbeit besonders eindrücklich illustriert werden. Abbildung 6 zeigt,

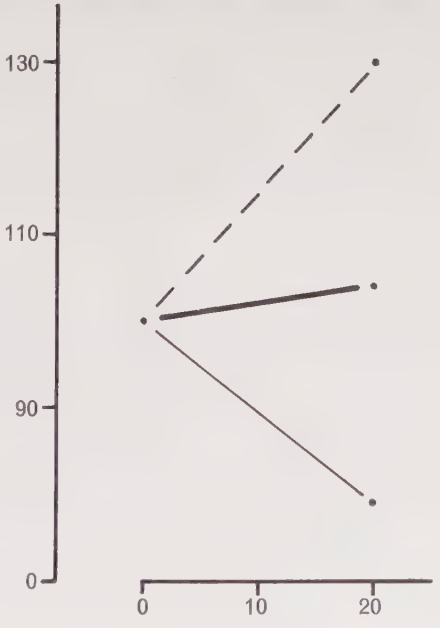

Abb. 6. Bedeutung der Anzahl der Exspirationsstöße pro Anfall als Kriterium zur Beurteilung einer Wirkung auf Niesen bzw. Husten. Ordinate: Anfallsgrößen in Prozenten. Abszisse: Zeit in Minuten. ——— Stärke des Anfalls; ——— mittlere Stärke der Exspirationsstöße; – – – Anzahl der Exspirationsstöße pro Anfall. (Beispiel der Abb. 6: Erste Niesanfälle der Narkosin Gruppe).

daß bei etwa gleichbleibender Stärke zweier aufeinanderfolgender Anfälle und deutlicher Abnahme der mittleren Stärke der Exspirationsstöße (um ca. 20%) ihre Anzahl beträchlich zunehmen kann (im Abbildungsbeispiel um ca. 30%).

Die *Frequenz der Exspirationsstöße* pro Zeiteinheit während des Anfalls ist als Kriterium ungeeignet, da sie ebenfalls in hohem Maße von Mechanismen der normalen Atmungsrhythmik beeinflußt zu sein scheint (siehe Abbildung 4).

Die *Dauer des Anfalls* schließlich hat – zumindest als alleiniges Kriterium – praktisch wohl wenig Sinn. Denn erstens ist ihre Angabe notgedrungenermaßen mit einer großen Streuung behaftet – einzelne schwache Exspirationsstöße können noch nach kurzen Pausen nachfolgen – und außerdem ist mit der Dauer einer Anfalls nichts ausgesagt über die haemodynamisch so bedeutsamen intrathorakalen Drucksteigerungen.

Zusammenfassung

An Katzen werden Niesanfälle ausgelöst. Es wird untersucht, wie diese durch Codein und Narkotin beeinflußt werden. Wir beurteilen die Stärke der Anfälle und die mittlere Stärke der Exspirationsstöße. Beide Größen nehmen unter dem Einfluß der Antitussiva deutlich ab. Die eben wirksamen Dosen liegen für Codein in der Größenordnung von 0,002 g/kg i.v. und für Narkotin in der Größenordnung von 0,015 g/kg i.v.

An denselben Tieren erzeugen wir Hustenanfälle von etwa gleicher Stärke. Auch diese werden durch ca. 0,002 g/kg Codein i.v. bzw. ca. 0,015 g/kg Narkotin i.v. eben sicher abgeschwächt.

Demnach ist die Wirkung der beiden Antitussiva gegen Niesen und Husten etwa gleich.

Von verschiedenen Meßwerten wird diskutiert, inwiefern sie sich zur Charakterisierung von Niesen und Husten eignen.

Summary

Sneezing attacks were provoked in cats to investigate the influence of codeine and noscapine on these. The severity of the attacks and the average strength of the expiratory thrusts were judged. Both values clearly decreased under the influence of the antitussives. The amount of codeine just necessary for this effect was in the order of 0,002 g/kg intravenously, while that of noscapine was in the order of 0,015 g/kg intravenously.

Cough attacks of about equal severity as the sneezing attacks were then provoked in the same animals. The strength of the attacks was clearly decreased by doses of about 0,002 g/kg codeine intravenously or about 0,015 g/kg intravenously of noscapine.

Thus the effect against both sneezing and coughing is of about the same degree.

Discussed were various experimental criteria and their usefulness in the characterization of sneezing and coughing.

Die Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. *K. Bucher* ausgeführt.

1. *Bucher K.:* Reflektorische Beeinflußbarkeit der Lungenatmung. Springer, Wien 1952.
2. *Bucher K.:* Pathophysiology and pharmacology of cough. Pharmacol. Rev. **10,** 43–58 (1958).
3. *Bucher K.* und *Jacot C.:* Zum Mechanismus des Hustens. Helv. Physiol. Acta **9,** 454–462 (1951).
4. *Burkart F.:* Zum Mechanismus des Niesreflexes. Helv. Physiol. Acta **18,** 482–490 (1960).
5. *Gutekunst J. A.:* Zur Charakterisierung der Hustenstärke durch den Pleuradruck. Helv. Physiol. Acta **13,** 295–299 (1955).
6. *Kroepfli P.:* Über das Verhalten einiger Atmungsgrößen beim Husten. Helv. Physiol. Acta **8,** 33–42 (1950).